

AI

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-315980

(43)Date of publication of application : 09.12.1997

(51)Int.Cl.

A61K 31/70  
C07H 15/04  
// C07M 7:00

(21)Application number : 08-129936

(71)Applicant : KIRIN BREWERY CO LTD

(22)Date of filing : 24.05.1996

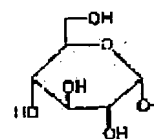
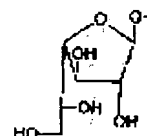
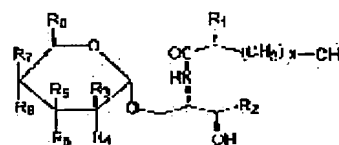
(72)Inventor : MAKINO MASAHIKO  
HIZUKA YASUHIKO

## (54) PREVENTING AGENT FOR ONSET AND PROGRESSION SUPPRESSANT FOR AIDS

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare the subject agent, comprising an  $\alpha$ -glycosylceramide having a specific structure or its salt as an active ingredient and having strong enhancing actions on natural killers or immunopotentiating actions, antitumor retrovirus actions and high effects.

SOLUTION: This preventing agent for the onset and progression suppressant for AIDS comprises an  $\alpha$ -glycosylceramide of formula I [R1 is H or OH; X is an integer of 7-25; R2 is a substituent group such as CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>Y</sub>CH<sub>3</sub> or CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>Y</sub>CH<sub>3</sub> (Y is an integer of 5-17); R4 is H, OH, etc.; R5 is OH, formula II, etc., R7 is OH; R9 is H, CH<sub>3</sub>, etc., when R3, R6 and R8 are each H and R4 is H or OH; R5 is OH, formula II, etc.; R8 is OH or formula III; R9 is H, CH<sub>3</sub>, etc., when R3, R6 and R7 are each H] or its salt as an active ingredient. (2S, 3S, 4R)-1-( $\alpha$ -D-Galactopyranosyloxy)-2-hexacosanoylamino-3,4-octadecanediol is preferred as the  $\alpha$ -glycosylceramide. The compound is preferably synthesized according to a method, etc., for using D-lyxose as a starting substance.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-315980

(43)公開日 平成9年(1997)12月9日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ADY		A 6 1 K 31/70	ADY
C 0 7 H 15/04			C 0 7 H 15/04	E
// C 0 7 M 7:00				

審査請求 未請求 請求項の数6 OL (全 14 頁)

(21)出願番号 特願平8-129936

(22)出願日 平成8年(1996)5月24日

(71)出願人 000253503

麒麟麦酒株式会社

東京都中央区新川二丁目10番1号

(72)発明者 牧 野 正 彦

鹿児島県鹿児島市魚見町126-1

(72)発明者 肥 塚 靖 彦

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社医薬探索研究所内

(74)代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

(54)【発明の名称】 エイズ発症予防薬および進行抑制薬

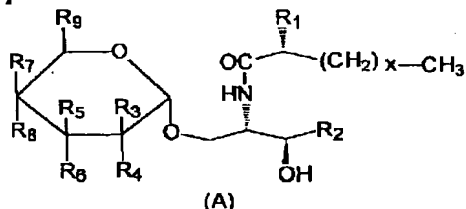
(57)【要約】

かの整数である。

【課題】 効果の高い抗A I D治療薬および予防薬を提供する。

【解決手段】 次式(A)で示される $\alpha$ -グリコシルセラミドまたはその塩の少なくとも1種を有効成分として含んでなる、エイズ発症予防薬もしくは進行抑制薬。

【化1】



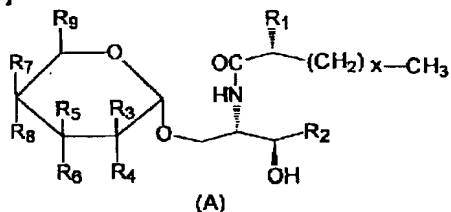
上記式(A)中、 $R_1 \sim R_9$ は特定の基(好ましくは $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_6$ および $R_8$ がHで、 $R_4$ 、 $R_5$ および $R_7$ がOHで、 $R_9$ が $CH_2OH$ であり、 $R_2$ が $-CH(OH)(CH_2)_YCH_3$ 、 $-CH(OH)(CH_2)_YCH(CH_3)_2$ または $-CH(OH)(CH_2)_YCH(CH_3)CH_2CH_3$ (ここでYは5~17のいずれかの整数))を表し、Xは7~25のいずれ

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次式 (A) で示される  $\alpha$ -グリコシルセラミドまたはその塩の少なくとも 1 種を有効成分として含んでなる、エイズ発症予防薬もしくは進行抑制薬。

## 【化 1】

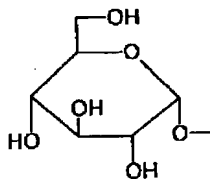


〔式中、 $R_1$  は H または OH である； $X$  は 7 ~ 25 のいずれかの整数である； $R_2$  は下記 (a) ~ (e) で定義される置換基のいずれかである（ここで、 $Y$  は 5 ~ 17 のいずれかの整数である）。

- (a)  $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_Y\text{CH}_3$
- (b)  $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_Y\text{CH}_3$
- (c)  $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_Y\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- (d)  $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_Y\text{CH}_3$
- (e)  $-\text{CH}(\text{OH})(\text{CH}_2)_Y\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ ；および  $R_3 \sim R_9$  は下記の i) ~ v) で定義される置換基である。

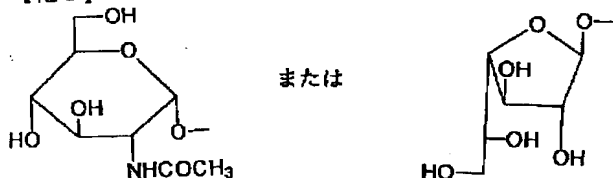
i)  $R_3$ 、 $R_6$  および  $R_8$  が H のとき  $R_4$  は H、OH、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCOCH}_3$  または

## 【化 2】



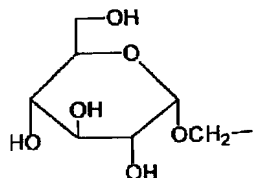
である； $R_5$  は OH、

## 【化 3】



である； $R_7$  は OH である； $R_9$  は H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$ 、または

## 【化 4】



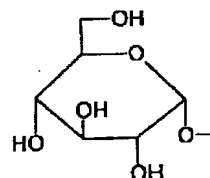
である；

ii)  $R_3$ 、 $R_6$  および  $R_7$  が H のとき  $R_4$  は H、OH、

10

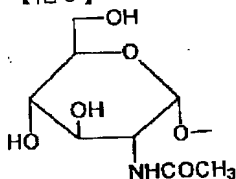
$\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCOCH}_3$  または

## 【化 5】

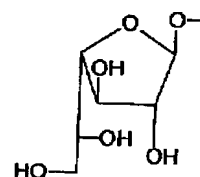


である； $R_5$  は OH、

## 【化 6】

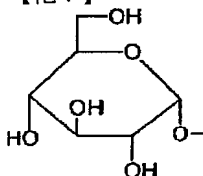


または

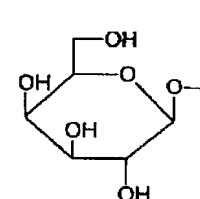


である； $R_8$  は OH、

## 【化 7】

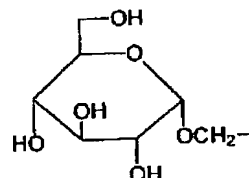


または



である； $R_9$  は H、 $\text{CH}_3$ 、 $\text{CH}_2\text{OH}$  または

## 【化 8】

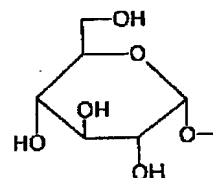


30

である。

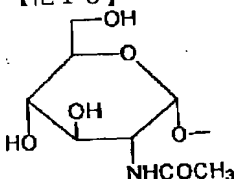
iii)  $R_4$ 、 $R_6$  および  $R_7$  が H のとき  $R_3$  は H、OH、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCOCH}_3$  または

## 【化 9】

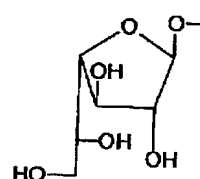


である； $R_5$  は OH、

## 【化 10】

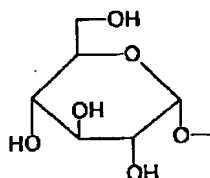


または

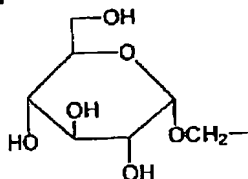


50

である；R<sub>8</sub>はOHまたは  
【化11】



である；R<sub>9</sub>はH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>OHまたは  
【化12】



である；

iv) R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>7</sub>がHのときR<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>8</sub>はOHである；R<sub>9</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>OHである。

v) R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>7</sub>がHのときR<sub>4</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>8</sub>はOHである；R<sub>9</sub>はH、CH<sub>3</sub>またはCH<sub>2</sub>OHである。

【請求項2】α-グリコシルセラミドのR<sub>3</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>8</sub>がHであり、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>およびR<sub>7</sub>がOHであり、かつR<sub>9</sub>がCH<sub>2</sub>OHである、請求項1記載のエイズ発症予防薬もしくは進行抑制薬。

【請求項3】α-グリコシルセラミドのR<sub>2</sub>が置換基(b)、(c)または(e)である、請求項1または2記載のエイズ発症予防薬もしくは進行抑制薬。

【請求項4】α-グリコシルセラミドのR<sub>1</sub>がHであり、かつR<sub>2</sub>が置換基(b)である、請求項3記載のエイズ発症予防薬もしくは進行抑制薬。

【請求項5】アルキル基におけるメチレンのXが21~25の整数であり、基R<sub>2</sub>におけるYが11~15である、請求項4記載のエイズ発症予防薬もしくは進行抑制薬。

【請求項6】α-グリコシルセラミドが(2S, 3S, 4R)-1-(α-D-ガラクトピラノシルオキシ)-2-ヘキサコサノイルアミノ-3, 4-オクタデカンジオールである、請求項5記載のエイズ発症予防薬もしくは進行抑制薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】【発明の背景】

【発明の属する技術分野】本発明は、特定の構造を有するスフィンゴ糖脂質を有効成分とする薬剤に関するものであり、更に具体的にはエイズ発症予防薬およびエイズ進行抑制薬に関するものである。

【0002】

【従来の技術】エイズは、ヒトレトロウイルス(HI

V)の感染により末梢血のCD4細胞が減少することによって特徴がある免疫不全症である。HIV感染者数は増加の一途をたどっており、1995年度のWHOの報告では日々の新規感染者数は5000人にものぼり、効果的な予防および治療法の開発がなされなければ、5年後の2000年には4000万人以上の感染者の出ることが予想されており、世界的に大きな社会問題となっている。このような状況から、HIV感染者の病態解析と新しい予防、治療法の開発は急務となっており、ワクチンを含めた抗HIV物質の開発が進められている。現在、核酸誘導体であるAZT(3'-azido-3'-deoxythymidine, Ell, L.P., Ferone, R., Freeman, G.A., Fyfe, J.A., Hill, J.A., Ray, R.H., Richards, C.A., Singer, S.C., Knick, V.B. (1987) Antimicrob. Agents Chemother., 31, 274)、DDI(2'-3'-dideoxyinosine)、DDC(2'-3'-dideoxycytidine)が認可されており、ある程度の効果が期待されている(Mitsuya, H., Jarrett, R.F., Matsukura, M., DiMarzio, M., Veronese, F., DeViro, A.L., Sarngadharan, M.G., Johns, D.G., Deitz, D.S., Broder, S. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 2033; Eiseman, J.L., Yetter, R.A., Fredrickson, T.N., Shapiro, S.G., MacAuley, C., Bilello, J.A. (1991) Antiviral Res., 16, 307)。しかし、上記の核酸誘導体は、強い骨髄抑制等の副作用も有することが判明している(Bogliolo, G., Lerza, R., Mencoboni, M., Saviane, A., Pannacciulli, I. (1988) Exp. Hematol. 16, 936; Molina, J.M., Groopman, J.E. (1989) N. Engl. J. Med. 321, 1478)。さらに、抗腫瘍剤であるadriamycinやキレート剤であるD-penicillamineも抗エイズ薬として知られている(Mitoma, A.M., Subramanya, K.S., Curry, P.T., Kitchin, R.M. (1994) Toxicol. Lett. 70, 171)が、顕著な効果は認められていない。上記のように、種々のエイズ治療法および予防法が検討されているが、いずれも感染者の増加抑制を期待できるほどのものではなく、その効果は限られたものになっている。以上のことから、より優れた、そして、より安全性の高いエイズ治療剤および予防剤に対して不

【0003】【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記の希求に応えるべく、生体にとってきわめて効果の高い抗エイズ治療薬および予防薬を開発し、HIV感染者の発症の予防薬およびエイズ発症後の症状の進行抑制薬を提供することを目的とする。

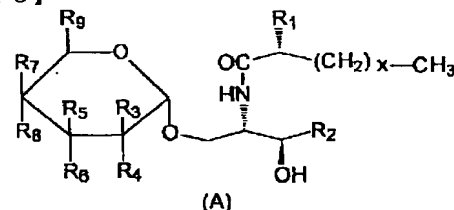
【0004】

【課題を解決するための手段】特定のスフィンゴ糖脂質構造を有するKRN7000は免疫賦活作用、特にナチュラルキラー(natural killer, NK)細胞を活性化することにより、顕著な抗腫瘍作用を発揮する物質である(Kobayashi, E., Motoki, K., Uchida, T., Fukushima, H., Koezuka, Y. (1995) Oncology Res. 7, 529)。NK細胞は抗腫瘍作用のみならず、抗ウイルス作用にも重要な役割を果たす

細胞であることが報告されている (Herberman, R.B., Ortaldo, J.R. (1981) Science, 214, 24)。しかし、本発明者等の知る限り、NK細胞の活性化と抗エイズ作用との直接的な関連性を指摘する報告はまだない。また、NK細胞活性を増強させ、抗腫瘍活性を有していることが知られているサイトカインであるIL-12は、MAIDSに有効であるという報告はある (Gazzinelli, R.T., Giese, N.A., Morse III, H.C. (1994) J. Exp. Med., 180, 2199) もの、NK細胞活性を増強させ免疫賦活作用を有する抗腫瘍剤として利用されているOK432やレンチナン等他のNK活性化化合物がMAIDSに有効であるという報告は本発明者らの知る限りない。本発明者等は、後述するKRN7000等の $\alpha$ -グリコシル結合を有するスフィンゴ糖脂質 ( $\alpha$ -グリコシルセラミド) の抗エイズウイルス作用に関して、以下に示す実験 (詳細は後記実施例に記載) により検討を行った。小動物を用いたエイズ治療薬のためのスクリーニング系として、マウスを用いたAIDSモデルは、HIVの全ゲノムを導入したトランスジェニックマウスと正常マウスとを交配して得られるF<sub>1</sub> マウスがAIDS発症モデル動物として期待されており (Leonard, J.M. et al., (1988) Science, 242, 1665)、またSCID (Severe Combined immunodeficiency) にヒト胎児肝細胞とともにヒト胎児胸腺とヒト胎児リンパ節を移植したSCID-huマウスのヒト胸腺あるいはリンパ節に直接HIV-1を注入する (Namikawa, R. et al., (1988) Science, 242, 1684)、あるいはSCID-huマウスにHIV-1を静注する (Kaneshima, et al., (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, 4523) モデルが知られている。さらに、マウスのレトロウイルス感染症でヒトのAIDSに類似した免疫不全症を発症させるMurine Acquired Immunodeficiency Syndrome (MAIDS) 感染マウスを用いる方法、ネコを用いたAIDSモデルとしては、ネコのレトロウイルス感染症でヒトのAIDSに類似した免疫不全症を発症させるFIV感染ネコを用いる方法 (Torten, M. et al. (1991) J. Virol., 65, 2225)、また、霊長類のモデルとしては、チンパンジー、ギボンザル、またはマカク属のサルにHIV-1を感染させる方法 (Alter, H.J. et al., (1984) Science, 226, 549; Fultz, P.N. et al., (1986) J. Virol., 58, 116; Lusso, P. et al., (1988) J. Immunol., 141, 2467; Agy, M.B. et al., (1992) Science, 257, 103) およびアカゲザルにHIV-2を感染させる方法 (Putkonen, P. et al., (1991) AIDS Res. Hum. Retroviruses, 7, 271; Letvin, N.L. et al., (1985) Science, 230, 71) 等が知られている。本発明者等は上記したような周知の方法の中で、比較的簡便に実験が行え、しかも、上記のようにヒトのエイズ発症時に認められる免疫不全症が認められるという点でヒトのAIDSに類似しているのみならず、B細胞やモノサイト(monocyte)の増殖に起因するB細胞の急激な活性化や高ガンマグロブリン血症、さらにB細胞やモノサイト(monocyte)

の増殖に起因する頑固なリンパ節腫脹 (Fauci, A.S. (1993) Science, 262, 1011) が観察されるという点 (後記実施例のMAIDSステージ分類 (MAI Z症状の検討) 参照) においても、ヒトのAIDSに類似しているモデルであるMAIDS感染モデル (Gazzinelli, R.T., Giese, N.A., Morse III, H.C. (1994) J. Exp. Med., 180, 2199およびMorse, H.C. III, Chattopadhyay, S.K., Makino, M., Fredrickson, T.N., Hugin, A.W., Hartley, J.W. (1992) AIDS, 6, 607) を用いて検討を行った。本発明者等は、KRN7000に代表される $\alpha$ -グリコシル結合構造を有する特定のスフィンゴ糖脂質 ( $\alpha$ -グリコシルセラミド) をMAIDS感染マウスに投与したところ、この化合物がMAIDSの発症および進行を遅らせることを見出した。さらに、検討した化合物は安全性にも優れていることを見出した。本発明は、上述のような知見に基づいて完成されるに至った。すなわち、本発明は、次式(A)で示される $\alpha$ -グリコシルセラミドまたはその塩の少なくとも1種を有効成分として含んでなる、エイズ発症予防薬およびエイズ症状の進行抑制薬に関するものである。

#### 【化13】



[ただし、式中のR<sub>1</sub> ~ R<sub>9</sub> およびXは、それぞれ後述する特定の基および特定範囲の整数を表す。]

#### 【0005】 [発明の具体的な説明]

#### 【発明の実施の形態】

[式(A)で示される化合物] 本発明薬剤で使用される化合物は、式(A)で示される $\alpha$ -ガラクトセラミド構造を有する化合物であることは上記したところであり、上記式(A)中のXおよびR<sub>1</sub> ~ R<sub>9</sub> は下記のように定義されるものである。[式中、R<sub>1</sub> はHまたはOHである; Xは7~25のいずれかの整数である; R<sub>2</sub> は下記(a) ~ (e)で定義される置換基のいずれかである (ここで、Yは5~17のいずれかの整数である)。

(a) -CH<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>Y</sub> CH<sub>3</sub>

(b) -CH (OH) (CH<sub>2</sub>)<sub>Y</sub> CH<sub>3</sub>

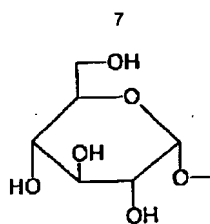
(c) -CH (OH) (CH<sub>2</sub>)<sub>Y</sub> CH (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

(d) -CH=CH (CH<sub>2</sub>)<sub>Y</sub> CH<sub>3</sub>

(e) -CH (OH) (CH<sub>2</sub>)<sub>Y</sub> CH (CH<sub>3</sub>) CH<sub>2</sub> CH<sub>3</sub>; およびR<sub>3</sub> ~ R<sub>9</sub> は下記(i) ~ (v)で定義される置換基である。

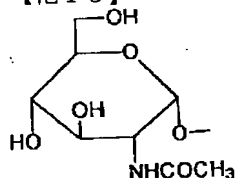
i) R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub> およびR<sub>8</sub> がHのときR<sub>4</sub> はH、OH、NH<sub>2</sub>、NHCOCH<sub>3</sub> または

#### 【化14】

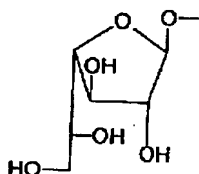


である；R<sub>5</sub> はOH、

【化15】

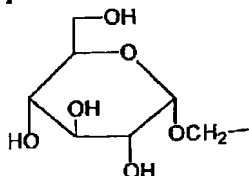


または



である；R<sub>7</sub> はOHである；R<sub>9</sub> はH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub> OH、または

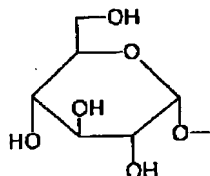
【化16】



である；

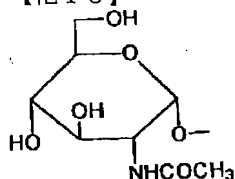
ii) R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub> およびR<sub>7</sub> がHのときR<sub>4</sub> はH、OH、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)CH<sub>3</sub> または

【化17】

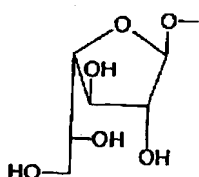


である；R<sub>5</sub> はOH、

【化18】

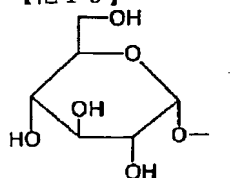


または

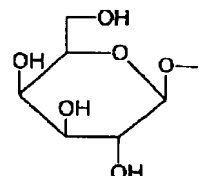


である；R<sub>8</sub> はOH、

【化19】



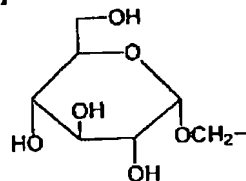
または



である；R<sub>9</sub> はH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub> OHまたは

8

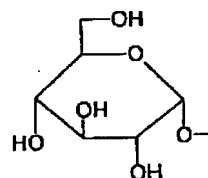
【化20】



である。

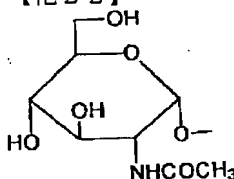
iii) R<sub>4</sub>、R<sub>6</sub> およびR<sub>7</sub> がHのときR<sub>3</sub> はH、OH、NH<sub>2</sub>、NHC(=O)CH<sub>3</sub> または

【化21】

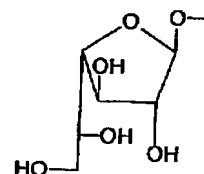


である；R<sub>5</sub> はOH、

【化22】

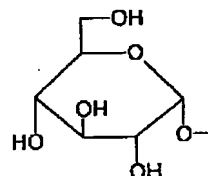


または



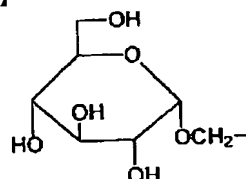
である；R<sub>8</sub> はOHまたは

【化23】



である；R<sub>9</sub> はH、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub> OHまたは

【化24】



である；

iv) R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> およびR<sub>7</sub> がHのときR<sub>3</sub>、R<sub>6</sub> およびR<sub>8</sub> はOHである；R<sub>9</sub> はH、CH<sub>3</sub> またはCH<sub>2</sub> OHである。

v) R<sub>3</sub>、R<sub>5</sub> およびR<sub>7</sub> がHのときR<sub>4</sub>、R<sub>6</sub> およびR<sub>8</sub> はOHである；R<sub>9</sub> はH、CH<sub>3</sub> またはCH<sub>2</sub> OHである。

【0006】本発明において使用される好ましいα-グリコシルセラミド化合物は、式(A)の糖部分において

R<sub>3</sub>、R<sub>6</sub> および R<sub>8</sub> が H を表し、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub> および R<sub>7</sub> が OH を表し、R<sub>9</sub> が CH<sub>2</sub>OH を表す化合物であり、またセラミド部分においては R<sub>2</sub> が OH を有する置換基 (b)、(c) または (e)、特に (b) を表す化合物である。上記の好ましい化合物において、セラミド部分の R<sub>1</sub> が H であり R<sub>2</sub> が (b) である化合物がより好ましい。更に、セラミド部分のアルキル基におけるメチレンの X は、好ましくは 11~25 の整数、より好ましくは 21~25 であり、基 R<sub>2</sub> における Y は好ましくは 9~17 の整数、より好ましくは 11~15 である。本発明において用いられる  $\alpha$ -グルコシルセラミドの中で、(2S, 3S, 4R)-1-( $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-2-ヘキサコサノイルアミノ-3, 4-オクタデカンジオールが特に好ましい化合物であり、この化合物を以下 KRN7000 (構造式は図 2 を参照されたい) と呼ぶものとする。

【0007】式 (A) で示される化合物は、酸付加塩があり得る。本発明で使用される化合物はこれらの付加塩をも包含するものである。酸付加塩を形成すべき酸としては、例えば無機酸、例えば塩酸、硫酸、硝酸、リン酸など、あるいは有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、マレイン酸、オレイン酸、パルミチン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、グルタミン酸、パントテン酸、ラウリルスルホン酸、メタンスルホン酸およびフタル酸などをあげることができる。なお、酸付加塩を医薬として使用する場合には、酸は薬学上許容されるものでなければならないことは言うまでもない。

【0008】本発明で使用される化合物は、 $\alpha$ -グリコシルセラミドを合成するための合目的な任意の方法により製造することができる。上記  $\alpha$ -グリコシルセラミド化合物は、WO93/5055 号、WO94/2168 号、WO94/9020 号および WO94/24142 号の各公報において一部のものが合成方法と共に記載されており、その合成方法に準じて調製することができる。また、好ましい方法として、後記実施例において化合物 KRN7000 の合成方法、すなわち、D-リキソースを出発物質としてセラミド部分を合成し、このセラミドに糖部分のガラクトースを結合させる方法が例示されており (詳細は後記の実施例および図 1~2 を参照されたい)、この方法に準じて目的の化合物を合成することができる。なお、 $\alpha$ -グリコシルセラミドの一般的な合成方法については、例えば、J. Med. Chem., 38, 2176 (1995) を参照することができる。

【0009】[エイズ発症予防薬および進行抑制薬] 本発明によるエイズ発症予防薬および進行抑制薬は、式

(A) で示される化合物またはその塩の少なくとも 1 種類を有効成分として含むものであり、HIV 感染の前または後に生体に投与することにより、後記実施例の抗 M A I S 作用の結果に示されるように、エイズ発症の予防および症状の進行抑制において高い効果を発揮することが

できる。本発明薬剤に使用される化合物は、合目的な任意の投与経路、具体的には、動物の場合には、腹腔内投与、皮下投与、静脈または動脈への血管内投与、注射による局所投与などの方法が可能であり、また、ヒトの場合には、静脈内投与、動脈内投与、注射による局所投与、腹腔または胸腔への投与、皮下投与、筋肉内投与、舌下投与、経皮吸収または直腸内投与により投与することができる。

【0010】本発明薬剤は、投与方法、投与目的によって決まる適当な剤型、具体的には、注射剤、懸濁剤、錠剤、乳化剤、軟膏剤、顆粒剤、カプセル剤、クリーム剤等の形態で投与することができる。これらの製剤を製造するには、製剤上許容される担体あるいは希釈剤等の添加剤、具体的には、溶剤、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤、賦形剤、結合剤、安定剤等を添加することができる。溶剤としては、例えば水、生理食塩水等が、可溶化剤としては、例えばエタノール、ポリソルベート剤が、賦形剤としては、例えば乳糖、デンプン、結晶セルロース、マンニトール、マルトース、リン酸水素カルシウム、軟質無水ケイ酸、炭酸カルシウム等が、結合剤としては、例えばデンプン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、アラビアゴム等が、崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウム等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油等が、安定剤としては、例えば乳糖、マンニトール、マルトース、ポリソルベート類、マクロゴール類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等があげられる。また、必要に応じて、グリセリン、ジメチルアセトアミド、70% 乳酸ナトリウム、界面活性剤、塩基性物質 (例えば、エチレンジアミン、エタノールアミン、炭酸ナトリウム、アルギニン、メグルミン、トリスアミノメタン) を添加することもできる。これらの成分を用いて、注射剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の剤型に製造することができる。

【0011】本発明薬剤の有効成分の投与量は、個々の状況を勘案して、連続的または間欠的に投与したときに総投与量が一定量を越えないように定められる。具体的な投与量は、投与方法、患者等の状況、例えば年齢、体重、性別、感受性、食事 (食餌) 投与時間、併用する薬剤、患者またはその病気の程度に応じて変化することは言うまでもなく、また一定の条件のもとにおける適量と投与回数は、上記指針をもとにして専門医の適量決定試験によって決定されなければならない。上記有効成分の活性の発現に必要な投与量は、例えば、静脈内投与の場合、ヒト成人に対して、1 日あたり 0.01~10mg 程度である。

【0012】

【実施例】以下は、本発明の実施例を示すものであるが、これによって本発明が限定されるものではない。



〔薬理試験： $\alpha$ -グリコシルセラミドのMAIDSに対する作用〕以下の実験は、牧野らの方法（Makino, M., Yoshimatsu, K., Azuma, M., Okada, Y., Hitoshi, Y., Yagita, H., Takatsu, K., Komuro, K. (1995) J. Immunol., 155, 974）に基づいて行った。また、 $\alpha$ -グリコシルセラミド化合物の代表例としてKRN7000について検討を行った。

（1）LP-BM5 MuLV (murine leukemia virus) の調製

LP-BM5 MuLV (Laterjet, R., Duplan, J.F. (1962) Int. J. Radiat. Biol., 5, 339) は、慢性感染SC-1 (clone G6) 細胞と非感染SC-1細胞を共培養することにより得た (Chattopadhyay, S.K., Morse, H.C., III Makino, M., Ruscetti, S.K., Hartley, J.W. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 3862)。エコトロピックウイルスの力価は、SC-1細胞を用いたXCプラーク法で検定した (Cloyd, M.W. et al., (1980) J. Exp. Med., 151, 542)。1 ml 当たり  $10^{5.2} - 10^{5.6}$  XCプラーク形成単位 (PFU) のウイルスを含むLP-BM5 MuLV液を調製した。

【0013】（2）KRN7000の抗MAIDS作用の検討

C57BL/6マウス（雌、5週令）に上記のLP-BM5 MuLV液0.2 mlを腹腔内投与した。

実験1：KRN7000 ( $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) を、LP-BM5 MuLV液投与3日前からマウス屠殺前日まで、週5回（月曜日から金曜日）腹腔内投与した。LP-BM5 MuLV液投与4週間後にマウスを殺し、以

表1  $\alpha$ -グリコシルセラミド (KRN7000) の抗MAIDS作用

	LP-MuLV	KRN7000 ( $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ )	脾臓重量 (mg)	MAIDS の ステージ
マウス-1	-	-	90	N
マウス-2	+	-	190	I
マウス-3	+	-	200	1
マウス-4	+	+	190	R
マウス-5	+	+	180	R
マウス-6	+	+	220	R

表1に示すように、LP-BM5 MuLVを感染させたマウスは、移植4週間後には、脾臓重量の顕著な増加が認められ、全例がMAIDSの初期症状であるステージ1の段階に達した。これに対し、KRN7000 ( $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) を投与したマウスは、脾臓重量に関して

表2  $\alpha$ -グリコシルセラミド (KRN7000) の抗MAIDS作用

	LP-MuLV	KRN7000 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	脾臓重量 (mg)	MAIDS の ステージ
マウス-1	+	0	500	2
マウス-2	+	0	460	2
マウス-3	+	10	390	1

下に示す検討を行なった。結果を表1に示す。

実験2：KRN7000 (10, 100, 200,  $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) を、LP-BM5 MuLV液投与3日前からマウス屠殺前日まで、週5回腹腔内投与した。LP-BM5 MuLV液投与8週間後にマウスを殺し、以下に示す検討を行なった。結果を表2に示す。

【0014】（3）MAIDS症状の検討

マウスに麻酔を行い末梢血を採取した。その後、屠殺したマウスの脾臓を摘出し、重量を測定後、脾臓細胞を調製して、細胞表面抗原のFACS解析に供した。FACS解析は、蛍光標識したCD11b (Mac-1)、Ig $\kappa$ -chain、IgG、Thy1, 2、CD45R (B220)、CD32 (IgG FcR) モノクローナル抗体を用いて行ない、MAIDSのステージ分類は、以前に報告されているStaging criteria (Hartley, J.W., Fredrickson, T.N., Yetter, R.A., Makino, M., Morse III, H.C. (1989) J. Virol., 63, 1223; Makino, M., Morse II, H.C., Fredrickson, T.N., Hartley, J.W. (1990) J. Immunol., 144, 4347) に従って行った。すなわち、N、変化なし；R、リンパ球の増殖、免疫学的促進が認められるものの、それらはMAIDS（ステージ1：B細胞芽球の増殖を伴った初期MAIDS症状が明確に認められる；ステージ2：B細胞芽球の持続的な増殖、および休止B細胞の減少；ステージ3：休止B細胞の消失、およびリンパ系器官へのリンパ芽球の浸潤）に特有のものではない。

【0015】結果：

は、コントロール群と同様、顕著な増加が認められたものの、全例R（リンパ球の増殖）の段階であった。以上の結果は、KRN7000は、MAIDSの発症を遅らせる作用を有することを示す。

【0016】

13			14		
マウス-	4	+	10	370	1~2
マウス-	5	+	100	310	1
マウス-	6	+	100	420	1~2
マウス-	7	+	200	190	R
マウス-	8	+	200	370	1~2
マウス-	9	+	500	370	1~2
マウス-	10	+	500	260	1

さらに、KRN7000の用量依存性を検討するため、4種類の用量（10、100、200、500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）のKRN7000の腹腔内投与を行なった。表2に示すように、LP-MuLVを感染させたマウスは、移植8週間後には、非常に顕著な脾臓重量の増加（平均480mg）が観察され、全例がMAIDSのステージ2（B細胞芽球の持続的な増殖および休止B細胞の減少）の段階に達した。これに対し、KRN7000を投与した群では、いずれの群でもコントロール群に比べ、明らかな腫瘍重量の増加抑制作用が認められ、しかも、いずれの群でも、MAIDSのステージは2より下であった。この結果は、KRN7000はMAIDSのステージの進行を遅らせる作用を有することを示す。

【0017】以上の結果より、KRN7000は、広い範囲（10～500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）の用量で、MAIDSの発症および進行を遅らせる作用を有することが判明した。さらに、KRN7000の10mg/kgをマウスに投与した場合にも、明らかな毒性は認められていない。ヒトの場合、HIV感染からAIDSの発症まで通常5～10年の長い年月を要する。一方、今回実験に用いた、MAIDSの系では、感染からMAIDSの発症まで、4週間（表1参照）であり、ヒトの場合に比べると非常に短い。このように急激な発症を招くMAIDSの系に対してさえ、KRN7000は、前述のごとく、明らかにMAIDSの発症を遅らせることから、発症までに長時間を有するヒトのAIDSに対しては、その潜伏期間中にKRN7000を投与することにより、AIDSの発症をより確実に遅らせることが推察される。さらに、エイズ発症後に投与した場合、エイズの症状の悪化を抑制することも期待できる。以上のことから、本発明で用いられる $\alpha$ -グリコシル結合を有するスフィンゴ糖脂質（ $\alpha$ -グリコシルセラミド化合物）は、有用なエイズ発症予防薬、およびエイズ症状の進行抑制薬であることができる。

#### 【0018】 [化合物の製造例]

##### $\alpha$ -グリコシルセラミドの製造

以下は、 $\alpha$ -グリコシルセラミドの代表例としてKRN7000の合成例を示すものである（図1および2を参照されたい）。

##### （1）化合物G1の合成

D-リキソース（200g、1.33mmol）に塩化カルシウムで乾燥したアセトン溶液（3.0L）に硫酸

（0.5mL）を加え、18時間室温で攪拌した。モレキュラーシーブス4Aの粉末（100g）を加え、反応液を中和後、セライト濾過し、残渣をアセトンで洗浄した。濾液と洗液をあわせて減圧濃縮し、G1の粗生成物を得た。収量240g（95%）。これ以上の精製を行わずに次の工程に用いた。分析用のサンプルは、ヘキサン：アセトン（9：1）を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

mp 76-78 $^{\circ}\text{C}$ ; FDMS m/z 191 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.45 (1H, d, J=1.8Hz), 4.83 (1H, dd, J=3.7, 5.5Hz), 4.64 (1H, d, J=6.1Hz), 4.27-4.30 (1H, m), 3.90-3.99 (2H, m), 1.48 (3H, s), 1.32 (3H, s)。

##### 【0019】（2）化合物G2の合成

化合物G1（239g、約1.26mmol）の塩化メチレン溶液（168mL）に、ピリジン（10mL）、塩化トリチル（39.0g）を加え、32 $^{\circ}\text{C}$ で4時間攪拌した。エタノール（8mL）を滴下し、室温で2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄後、減圧濃縮した。残渣は酢酸エチルに溶解し、0 $^{\circ}\text{C}$ に冷却して結晶化した。収量501g（D-リキソースより87%）。

mp 174-176 $^{\circ}\text{C}$ ; FDMS m/z 432 M<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.21-7.49 (15H, m), 5.38 (1H, d, J=2.4Hz), 4.75 (1H, dd, J=3.7, 6.1Hz), 4.59 (1H, d, J=6.1Hz), 4.31-4.35 (1H, m), 3.43 (1H, dd, J=4.9, 9.8Hz), 3.39 (1H, dd, J=6.7, 9.8Hz), 1.29 (3H, s), 1.28 (3H, s)。

##### 【0020】（3）化合物G3の合成

トリデカントリフェニルホスホニウムブロミド（962g、1.16mmol；1-プロモトリデカン、トリフェニルホスフィン）を4.5時間、140 $^{\circ}\text{C}$ に加熱して調製した）のTHF溶液（1500mL）に、アルゴン雰囲気下、n-ブチルリチウムの2.5Mヘキサン溶液（462mL；366mmol）を0 $^{\circ}\text{C}$ で滴下した。滴下終了後、15分間攪拌し、化合物G2（250g、579mmol）のTHF溶液（450mL）を滴下した。室

温まで、徐々に温度を上げつつ18時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にヘキサン：メタノール：水（10：7：3、1000ml）の混液を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。水層はヘキサン（500ml）で抽出し、すべての有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、G3の粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに次の工程に用いた。収量339g（98%）。分析用のサンプルは、ヘキサン：酢酸エチル（9：1）を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

FDMS  $m/z$  598M<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21-7.45 (15H, m), 5.48-5.59 (2H, m), 4.91 (0.7H, t, J=7.3 Hz), 4.44 (0.3H, t, J=7.3 Hz), 4.26 (0.3H, d, J=4.3, 7.3 Hz), 4.21 (0.7H, dd, J=4.3, 6.7 Hz), 3.75 (0.7H, m), 3.69 (0.3H, m), 3.24 (0.3H, dd, J=4.9, 9.8 Hz), 3.17 (0.7H, dd, J=4.9, 9.8 Hz), 3.09-3.14 [1H, (3.11, dd, J=4.9, 9.2 Hz), H1b E overlapped], 1.75-2.03 (2H, m), 1.49 (3H, s), 1.39 and 1.38 (3H, each s), 1.21-1.34 (20H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7 Hz)。

#### 【0021】(4) 化合物G4の合成

化合物G3（338g、約565mmol）の塩化メチレン溶液（1500ml）にピリジン（500ml）を加え、塩化メタンスルホニル（49ml、633mmol）を滴下し、31℃で24時間攪拌した。エタノール（40ml）を滴下し、室温で1時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣にヘキサン：メタノール：水（10：7：3、1000ml）の混液を加え、分液した。水層はヘキサン（200ml）で3回抽出し、すべての有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、G4の粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに次の工程に用いた。収量363g（95%）。分析用のサンプルは、ヘキサン：酢酸エチル（9：1）を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

FDMS  $m/z$  676M<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21-7.47 (15H, m), 5.41 (0.7H, ddd, J=5.5, 9.2, 11.0 Hz), 5.32 (0.7H, bt, J=11.0 Hz), 5.22 (0.3H, bdd, J=9.2, 15.0 Hz), 5.02 (0.3H, dt, J<sub>t</sub>=7.3 Hz, J<sub>d</sub>=15.0 Hz), 4.8 (0.7H, ddd, J=3.1, 5.5, 7.9 Hz), 4.73 (0.7H, dd, J=5.5, 9.8 Hz), 4.64-4.67 (0.3H, m), 4.6

1 (0.3H, dd, J=5.5, 9.2 Hz), 4.48 (0.7H, dd, J=5.5, 7.9 Hz), 4.22 (0.3H, dd, J=5.5, 9.2 Hz), 3.55 (0.3H, dd, J=2.4, 11.6 Hz), 3.45 (0.7H, dd, J=3.2, 11.0 Hz), 3.06-3.12 [4H, (3.12, s), (3.11, s), (3.09, dd, J=3.1, 11.0 Hz)], 1.66-1.82 (2H, m), 1.47 and 1.46 (3H, each s), 1.39 (3H, s), 1.13-1.35 (20H, m), 0.88 (3H, t, J=6.8 Hz)。

#### 【0022】(5) 化合物G5の合成

化合物G4（362g、約536mmol）の塩化メチレン溶液（1500ml）にメタノール（350ml）を加え、これに濃塩酸（200ml）を滴下し、5h室温で攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウムを加えて中和後、濾過した。濾液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、食塩水で洗浄した。水層は酢酸エチルで抽出し、すべての有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。ヘキサンより結晶化した。収量161g（G2より70%）。

mp 66-67℃; FDMS  $m/z$  377 (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub> + D<sub>2</sub>O) δ 5.86 (0.3H, dt, J<sub>t</sub>=7.3 Hz, J<sub>d</sub>=14.7 Hz), 5.77 (0.7H, dt, J<sub>t</sub>=7.3, J<sub>d</sub>=10.4 Hz), 5.55 (0.3H, br. dd, J=7.3, 14.7 Hz), 5.49 (0.7H, bt, J=9.8 Hz), 4.91-4.97 (1H, m), 4.51 (0.7H, bt, J=9.8 Hz), 4.11 (0.3H, bt, J=7.3 Hz), 3.94-4.03 (2H, m), 3.67-3.73 [1H, (3.70, dd, J=3.1, 6.7 Hz), (3.69, dd, J=3.1, 7.3 Hz)], 3.20 and 3.19 (3H, each s), 2.05-2.22 (2H, m), 1.22-1.43 (20H, m), 0.88 (3H, t, J=6.7 Hz)。

#### 【0023】(6) 化合物G6の合成

化合物G5（160g、405mmol）のTHF溶液（780ml）に5%パラジウム-硫酸バリウム（16g）を加え、反応容器を水素ガスで置換後、室温にて20時間攪拌した。反応液をセライト濾過後、クロロホルム：メタノールの混液（1：1）で洗浄した。濾液と洗液をあわせ、減圧濃縮した。残渣は酢酸エチルより結晶化した。収量146g（91%）。

[α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +12° (c1, CHCl<sub>3</sub>/MeOH=1：1); mp 124-126℃; FDMS  $m/z$  397 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD=1：1) δ 4.93-4.96 (1H, m, H<sub>2</sub>), 3.91 (1H, dd, J=6.

7, 12. 2 Hz), 3. 85 (1H, dd, J=4. 9, 12. 2 Hz), 3. 54-3. 60 (1H, m), 3. 50 (1H, dd, J=1. 8, 8. 5 Hz), 3. 19 (3H, s), 1. 75-1. 83 (1H, m), 1. 53-1. 62 (1H, m), 1. 21-1. 45 (24H, m), 0. 89 (3H, t, J=6. 7 Hz)。

#### 【0024】(7) 化合物G7の合成

化合物G6 (145 g、365 mmol) のDMF溶液 (1000 ml) にアジ化ナトリウム (47 g、730 mmol) を加え、95℃で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチル (450 ml) を加え、水洗した。水層は酢酸エチルで再抽出した。すべての有機層をあわせて食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮し、G7の粗生成物を得た。収量122 g (97%)。これ以上の精製を行わずに次の工程に用いた。収量126 g (95%)。分析用のサンプルは、ヘキサン：酢酸エチル (9:1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

$[\alpha]^{23}_D + 16. 5^\circ$  (c 0. 5, CHCl<sub>3</sub>-Me OH, 1:1); mp 92-93℃; FDMS m/z 344 (M+1)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3. 91 (1H, dd, J=3. 7, 11. 6 Hz), 3. 75 (1H, dd, J=7. 9, 11. 6 Hz), 3. 49-3. 61 (3H, m), 1. 50-1. 71 (2H, m), 1. 22-1. 46 (24H, m), 0. 90 (3H, t, J=6. 7 Hz)。

#### 【0025】(8) 化合物G8の合成

化合物G7 (121 g、約352 mmol) の塩化メチレン溶液 (750 ml) にピリジン (250 ml)、塩化トリチル (124 g、445 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。エタノール (30 ml) を滴下し、室温で30分間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣は、ヘキサン：酢酸エチル (10:1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量34. 4 g (G6より52%)。

$[\alpha]^{24}_D + 11. 9^\circ$  (c 0. 9, CHCl<sub>3</sub>); FDMS m/z 585 M<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>+D<sub>2</sub>O) δ 7. 24-7. 61 (15H, m), 3. 62-3. 66 (2H, m), 3. 51-3. 57 (2H, m), 3. 42 (1H, dd, J=6. 0, 10. 4 Hz), 1. 23-1. 56 (26H, m), 0. 88 (3H, t, J=6. 7 Hz)。

#### 【0026】(9) 化合物G9の合成

化合物G8 (33. 5 g、57. 3 mmol) のDMF溶液 (300 ml) に60%水素化ナトリウム (5. 5 g、NaHとして約138 mmol) を加え、室温で40分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、臭化ベンジル

(15 ml、120 mmol) を滴下した。室温まで徐々に温度をあげながら18時間攪拌した。反応液に氷水 (100 ml) を加えて、反応を停止した後、酢酸エチルを用いて抽出した。抽出液は食塩水で3回洗浄し、すべての有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、G9の粗生成物を得た。これ以上の精製を行わずに次の工程に用いた。収量42. 2 g (96%)。分析用のサンプルは、ヘキサン：酢酸エチル (100:1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

$[\alpha]^{24}_D + 9. 8^\circ$  (c 1. 0, CHCl<sub>3</sub>); FDMS m/z 738 (M-N<sub>2</sub>)<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 07-7. 48 (25H, m), 4. 57 (1H, d, J=11. 6 Hz), 4. 44 (1H, d, J=11. 6 Hz), 4. 41 (2H, s), 3. 73-3. 79 (1H, m), 3. 46-3. 56 (2H, m), 3. 37 (1H, dd, J=8. 6, 10. 4 Hz), 1. 20-1. 64 (26H, m), 0. 88 (3H, t, J=6. 7 Hz)。

【0027】(10) 化合物G10およびG11の合成  
化合物G9 (41. 2 g、約54 mmol) の1-プロパノール溶液 (250 ml) にメタノール (30 ml) を加え、更に5%パラジウム炭素 (4. 1 g)、蟻酸アンモニウム (27. 1 g、4. 3 mol) を加えた。室温で16時間攪拌後、酢酸エチルで希釈し、セラライト濾過した。濾液を減圧濃縮し、酢酸エチルで溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で3回洗浄し、すべての有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、G10の粗生成物を得た。収量38. 9 g (98%)。得られたG10は、これ以上の精製を行わずに次の工程に用いた。化合物G10の塩化メチレン溶液 (300 ml) に、ヘキサコサン酸 (22. 4 g、56. 5 mmol)、WSC塩酸塩 (12. 6 g、64. 6 mmol) を加え、2時間加熱還流した。室温まで冷却後、減圧濃縮した。残渣に酢酸エチル (500 ml) を加え、0. 5M塩酸水溶液、食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、更に食塩水で洗浄した。すべての有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、G11の粗生成物を得た。収量53. 2 g (88%)。得られたG11は、これ以上の精製を行わずに次の工程に用いた。分析用のサンプルは、ヘキサン：酢酸エチル (100:1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

$[\alpha]^{24}_D + 5. 3^\circ$  (c 0. 4, CHCl<sub>3</sub>); FDMS m/z 1118 M<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 20-7. 38 (25H, m), 5. 57 (1H, d, J=9. 1 Hz), 4. 80 (1H, d, J=11. 6 Hz), 4. 48-4. 50 (3H, m), 4. 24-4. 32 (1H, m),

3. 83 (1H, dd,  $J=3.0, 6.7$  Hz), 3. 43-3. 51 (2H, m, H1a), 3. 29 (1H, dd,  $J=4.3, 9.8$  Hz), 1. 92 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 1. 28-1. 60 (72H, m), 0. 88 (6H, t,  $J=6.7$  Hz)。

【0028】 (11) 化合物G12の合成

化合物G11 (52. 2g、約47mmol) の塩化メチレン溶液 (180ml) にメタノール (36ml) を加え、次いで10%塩酸メタノール溶液 (3. 0ml) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液は粉状の炭酸水素ナトリウム (18g) で中和し、セライト濾過した。残渣は塩化メチレンで洗浄した。濾液と洗液をあわせ、食塩水で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトンに加熱溶解し、0℃に冷却して沈殿化により精製した。収量38. 6g (G9より77%)。

$[\alpha]^{25}_D -29. 7^\circ$  (c 0. 7,  $\text{CHCl}_3$ ) ; mp 75-76. 5℃; FDMS  $m/z$  876 $M^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 30-7. 47 (10H, m), 6. 03 (1H, d,  $J=7.9$  Hz), 4. 72 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 4. 66 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 4. 61 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 4. 12-4. 17 (1H, m), 4. 00 (1H, dt,  $J_t=4.3, J_d=7.3$  Hz), 3. 67-3. 72 (2H, m), 3. 61 (1H, ddd,  $J=4.3, 8.6, 11.6$  Hz), 1. 94-2. 05 (2H, m), 1. 15-1. 69 (72H, m), 0. 88 (6H, t,  $J=6.1$  Hz)。

【0029】 (12) 化合物G13の合成

1) 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル-D-ガラクトピラノシルアセテート (79. 8g) をトルエン (160ml) およびイソプロピルエーテル (520ml) の混液に溶解し、-10~0℃に冷却した。これに、2. 0等量のHBrを含むイソプロピルエーテル溶液を加えた (2. 8mmol/ml、約100ml)。-10~0℃で約90分間攪拌後、反応液に5%炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、攪拌して過剰のHBrを中和した。全量を分液ロートに移して分液後、水層を廃棄し、10%塩化ナトリウム水溶液で2回洗浄した。減圧濃縮して2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンジル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド (Ga1Br) のシロップを得た。

2) 化合物G12 (60. 0g、68. 6mmol)、テトラヘキシルアンモニウムブロミド (89. 4g、206mmol)、モレキュラーシーブス4A (60g) のトルエン溶液 (420ml) に、DMF (140ml) 次いで、Ga1Br (約137mmol) のトルエ

ン溶液 (250ml) を加え、室温で72時間攪拌した。反応液にメタノール (12ml) を加え、2時間攪拌した。セライト濾過後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣にアセトニトリルを加え、2時間攪拌し、沈殿を得た。得られた沈殿を減圧乾燥し、乾燥粉体を得た。これをヘキサン：酢酸エチル (8：1) を溶出溶媒としてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。収量70. 9g (74%)。

$[\alpha]^{25}_D +18. 8^\circ$  (c 0. 9,  $\text{CHCl}_3$ ) ; mp 74-75℃; FDMS  $m/z$  1399 ( $M+1$ ) $^+$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 21-7. 37 (30H, m), 6. 12 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 4. 91 (1H, d,  $J=11.6$  Hz), 4. 84 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 4. 72-4. 80 (4H, m), 4. 35-4. 65 (7H, m), 4. 12-4. 18 (1H, m), 3. 99-4. 05 (2H, m), 3. 84-3. 93 (4H, m), 3. 73 (1H, dd,  $J=3.7, 11.0$  Hz), 3. 47-3. 51 (2H, m), 3. 42 (1H, dd,  $J=6.1, 9.1$  Hz), 1. 87-1. 99 (2H, m), 1. 18-1. 70 (72H, m), 0. 88 (6H, t,  $J=7.4$  Hz)。

【0030】 (13) 化合物KRN7000の合成

化合物G13 (60. 0g、42. 9mmol) をエタノール (960ml) に加えて懸濁させ、これに20%水酸化パラジウム (6. 0g) のエタノール懸濁液を加えた。更に水素源となる4-メチルシクロヘキセン (120ml、93. 5mmol) を加え、4時間加熱還流した後、濾過し、触媒を除いた。残渣は加温したエタノールで洗浄した。濾液を室温放置することによって得た白色沈殿を濾過、減圧乾燥した。得られた粉体をエタノール：水 (92：8、3. 5L) に懸濁し、攪拌しながら加熱溶解後、室温放置することによって再度沈殿化した。沈殿液を濾過し、濾取したケーキを減圧乾燥し、白色粉末を得た。収量35. 0g (95%)。

$[\alpha]^{25}_D +43. 6^\circ$  (c 1. 0, pyridine) ; mp 189. 5-190. 5℃; negative FABMS  $m/z$  857 ( $M-H$ ) $^-$ ; IR (cm $^{-1}$ , KBr) 3300, 2930, 2850, 1640, 1540, 1470, 1070;  $^1\text{H-NMR}$  (500MHz,  $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$ )  $\delta$  8. 47 (1H, d,  $J=8.5$  Hz), 5. 58 (1H, d,  $J=3.7$  Hz), 5. 27 (1H, m), 4. 63-4. 70 (2H, m), 4. 56 (1H, m), 4. 52 (1H, t,  $J=6.1$  Hz), 4. 37-4. 47 (4H, m), 4. 33 (2H, m), 2. 45 (2H, t,  $J=7.3$  Hz), 2. 25-2. 34 (1H, m), 1. 87-1. 97 (2H, m), 1. 78-1. 85 (2H, m), 1. 62

21

-1.72 (1H, m), 1.26-1.45 (6H, m), 0.88 (6H, t, J=6.7 Hz), <sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, C<sub>5</sub>D<sub>5</sub>N) δ 173.2 (s), 101.5 (d), 76.7 (d), 73.0 (d), 72.5 (d), 71.6 (d), 71.0 (d), 70.3 (d), 68.7 (t), 62.7 (t), 51.4 (d), 36.8 (t), 34.4

## 製剤例1 (注射剤)

1	KRN7000	1 mg
2	ポリソルベート	100 mg
3	注射用蒸留水	適量
計		1 ml

上記の処方に従って、3に1、2を溶解し、無菌濾過後バイアルあるいはアンプルに充填し注射剤とする。また

## 製剤例2 (注射剤)

1	KRN7000	200 μg
2	ポリソルベート	5 mg
3	注射用蒸留水	適量
計		1 ml

上記の処方に従って、3に1、2を溶解し、無菌濾過後バイアルあるいはアンプルに充填し注射剤とする。また

## 製剤例3 (錠剤)

1	KRN7000	1 mg
2	乳糖	80 mg
3	トウモロコシデンプン	30 mg
4	ヒドロキシプロピルセルロース	3 mg
5	ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計		115 mg

上記の処方に従って1~4を混合、造粒し、打錠用顆粒とする。この顆粒に5を加え均一な粉体として打錠機にて圧縮成形して錠剤とする。

## 【0032】

【発明の効果】本発明によるエイズ発症予防薬および進行抑制薬に使用される化合物は、α-グリコシル結合を有するスフィンゴ糖脂質であり、強いNK細胞活性増強作用もしくは免疫賦活作用を有すると共に抗MAIS作用が強く、HIV感染の前または後に生体に投与することにより、エイズ発症の予防およびエイズ症状の進行抑制において高い効果を発揮することができる。

## 【図面の簡単な説明】

22

(t), 32.1 (t), 30.4 (t), 30.2 (t), 30.03 (t), 30.00 (t), 29.93 (t), 29.87 (t), 29.81 (t), 29.76 (t), 29.6 (t), 26.5 (t), 26.4 (t), 22.9 (t), 14.3 (q)。

【0031】 [エイズ発症予防薬および進行抑制薬の配合例]

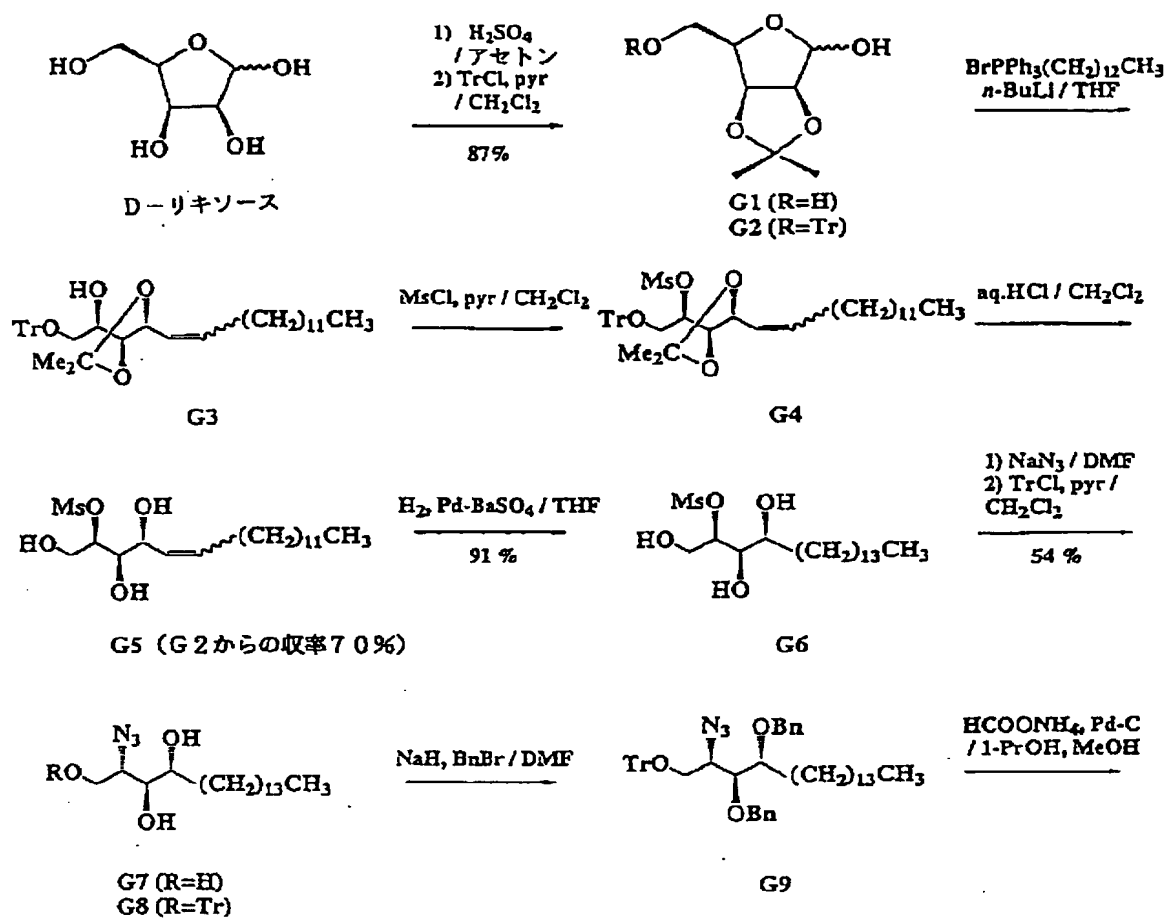
は、上記注射剤を輸液（生理食塩液、あるいはブドウ糖輸液）と混合し点滴静注剤とする。

は、上記注射剤を輸液（生理食塩液、あるいはブドウ糖輸液）と混合し点滴静注剤とする。

【図1】本発明で使用するα-グリコシルセラミド化合物の代表例 (KRN7000) の合成反応経路を示す説明図である。反応経路中、pyrはピリジン、BrPPH<sub>3</sub> (CH<sub>2</sub>)<sub>12</sub>CH<sub>3</sub>はトリデカントリフェニルホスホニウムブロミド、n-BuLiはn-ブチルリチウム、MsClは塩化メタンスルホニル、BnBrは臭化ベンジル、1-PrOHはプロピルアルコールを表す。

【図2】図1に続く合成反応経路を示す説明図である。反応経路中、WSC-HClは1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド・塩酸塩、MS4Aはモレキュラーシーブス4A、Hex<sub>4</sub>NBrはテトラヘキシルアンモニウムブロミドである。

【図 1】



【図 2】

